

· 标准 · 方案 · 指南 ·

儿童血友病诊疗指南(2025)

中华医学会儿科学分会血液学组

中国医师协会儿科医师分会血液学组

中华儿科杂志编辑委员会

通信作者:吴润晖,国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院血液病科,北京 100045, Email: wurunhui@bch.com.cn

【摘要】 血友病是 X 染色体连锁隐性遗传性出血疾病,关节肌肉出血、颅内出血有致残致死风险,严重影响了患儿身心健康。而长效凝血因子、非因子制剂等新技术的出现使儿童血友病的诊疗水平不断提升,但目前我国仍缺乏儿童血友病的临床实践指导指南。为此,中华医学会儿科学分会血液学组、中国医师协会儿科医师分会血液学组及中华儿科杂志编辑委员会联合组织专家制订了“儿童血友病诊疗指南(2025)”,旨在规范和指导我国儿童血友病的临床诊断、治疗和管理实践。

基金项目: 国家科技重大专项(2022YFC2703101);国家自然科学基金(82270133、82300155);北京市自然科学基金(L232082);北京市教育委员会科研项目(KZ20231002538);首都医学科学创新中心科研培育项目(CX24PY25)

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2024CN373)

Guidelines for the diagnosis and treatment of children with hemophilia (2025)

The Subspecialty Group of Hematology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Subspecialty Group of Hematology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Doctor Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Wu Runhui, Department of Hematology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China, Email: wurunhui@bch.com.cn

血友病是 X 染色体连锁隐性遗传性出血疾病,分为血友病 A 和血友病 B,为凝血因子 VIII 或 IX 数量不足或功能缺陷,出血后无法止血、严重者可自发出血^[1]。血友病 A 发病率为 1/10 000,血友病 B 发病率为 1/50 000,中国预计有 10 万例血友病患者^[2]。近几年,我国儿童血友病诊疗工作取得了巨大进步,但“儿童血友病诊疗建议”“中国儿童血友病专家指导意见(2017 年)”和“儿童血友病诊疗规范(2019 年版)”均发布时间较早且无法满足临床需求^[3-5];近年国内外发表多部权威指南^[2, 6-7],但存

在非本土化和不适用于儿科的短板。因此,中华医学会儿科学分会血液学组、中国医师协会儿科医师分会血液学组、中华儿科杂志编辑委员会牵头组织专家制订了“儿童血友病诊疗指南(2025)”(以下简称本指南),旨在为中国儿童血友病规范化诊疗和管理提供循证依据,指导临床实践。

指南制订方法与过程

本指南的制订遵循《世界卫生组织指南制订手

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20250619-00534

收稿日期 2025-06-19 本文编辑 孙艺倩

引用本文:中华医学会儿科学分会血液学组,中国医师协会儿科医师分会血液学组,中华儿科杂志编辑委员会. 儿童血友病诊疗指南(2025)[J]. 中华儿科杂志, 2025, 63(11): 1170-1181. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20250619-00534.



册(第2版)》及“中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)”^[8-9]。

一、指南工作组

2024年1月成立指南工作组,下设指南制订指导委员会、指南制订专家组、证据评价组、秘书组和外部评审专家组。指南制订指导委员会由15名具有丰富指南制订经验的临床专家和方法学专家组成,负责确定指南的主题和范围、组建工作组、审核及管理利益冲突、监督制订过程、最终审核指南全文,制订过程中提供必要的咨询和指导;指南制订专家组由32名来自儿童血液病、口腔、康复、急诊外科、心理、检验、护理、药学、临床流行病学与循证医学等多领域专家组成,负责确定本指南优先关注的临床问题、对推荐意见进行投票和达成共识,并参与指南全文定稿;证据评价组由具备循证医学知识及能力的团队组成,负责对证据进行检索、评价、合成和分级等;秘书组负责协调其他组的工作、开展临床问题的调研、组织推荐意见共识会议,以及详细记录指南制订的整个过程等;外部评审专家组由6名未参与证据制作及共识过程的专家组成,负责对指南全文提出修改建议。

二、指南的目标人群与使用人群

本指南适用于年龄<18岁血友病患儿;不适用于获得性血友病、血管性血友病等其他出血性疾病患儿。指南的使用人群包括各等级医院从事儿童出血性疾病相关工作的临床医生、卫生决策人员和相关科研工作人员。

三、利益冲突声明

本指南工作组所有成员均签署利益冲突声明,声明近3年无相关的经济利益冲突与学术利益冲突情况^[10]。

四、临床问题的遴选和确定

通过对临床医生进行访谈,确定本指南拟研究的临床问题清单;通过德尔菲调研,临床专家对收集到的临床问题进行重要性评分,指南制订组基于专家评分结果,将临床问题按照重要性程度进行排序,最终确定20个临床问题,包括13个血友病A和5个血友病B相关的临床问题以及2个与其他临床问题。

五、证据的检索、资料提取和证据质量评价

对中国知网数据库、万方全文数据库、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science等中英文数据库进行全面检索,检索时间为建库至2024年12月。检

索词包括“儿童”“血友病A”“血友病B”“出血”“抑制物”“治疗”“预防”“children”“pediatric”“hemophilia A”“hemophilia B”“bleeding”“hemorrhage”“inhibitors”“treatment”“therapy”“prevention”等。

文献纳入和排除标准:(1)研究对象为<18岁血友病患儿;(2)干预措施和对比措施不限定;(3)文献类型为系统评价或Meta分析、随机对照试验和观察性研究等。排除标准:(1)针对疾病为获得性血友病、血管性血友病等其他出血性疾病等;(2)外文文献的翻译或解读版本;(3)未能获得全文。

应用系统评价偏倚风险评价工具对纳入证据进行方法学质量评价^[11-13]。文献筛选、信息提取和证据质量评价由2人配对独立完成,若存在分歧,则通过共同讨论或交由第3位研究者解决。针对每个临床问题,优先纳入系统评价、随机对照试验、队列研究,上述证据缺乏时纳入病例对照研究、病例系列及病例报告等。根据证据评价结果,结合患儿及家长价值观和偏好、干预措施的成本和利弊等因素,形成证据总结表(包括推荐意见、推荐理由、证据总结),采用推荐分级的评估、制订与评价方法对每个临床问题的证据质量和推荐强度进行分级,见表1^[14]。在缺乏足够高质量研究证据的情况下,根据专家经验、间接证据的综合评估得出推荐意见,并标注良好实践声明(good practice statement, GPS)。

表1 推荐分级的评估、制订与评价证据质量和推荐强度

类别	具体描述
证据质量分级	
高(A)	非常有把握:观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但也有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别
极低(D)	对观察值几乎没有把握:观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度分级	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论证据质量高低均显示利弊相当

六、专家意见形成

指南工作组采用德尔菲法对形成的推荐意见进行2轮专家咨询,当推荐意见的共识度达到70%及以上时,视为达成共识。达成共识的推荐意见经

指导委员会最终审核确认后予以采纳。根据指南制订规范,指导委员会在征得指南制订专家组 70% 成员同意的情况下,可对推荐意见中的关键问题进行修订,并由证据评价组如实记录整个修订过程,以确保流程的规范性和透明性。在本指南第 1 轮德尔菲调查中,所有推荐意见以超过 80% 的共识度达成一致,共收到 53 条修改建议。经指南制订指导委员会、秘书组和证据评价组对建议进行充分讨论后,对相关推荐意见及依据进行了修订完善。在第 2 轮德尔菲调研中,所有修订后的推荐意见均达成共识(共识度大于 80%),最终形成 20 条推荐意见。

七、外审与批准

指南初稿撰写完成后由外部评审专家进行评审,根据反馈意见和建议指南制订专家组进行完善,最后提交指南制订指导委员会批准。

八、指南的传播、实施与更新

本指南发布后,指南工作组将通过学术期刊、学术会议进行宣讲和解读,通过新媒体、短视频、线上问答互动等多种途径对指南进行传播和推广。计划 3~5 年后更新本指南。

相关专业术语及定义

一、相关专业术语与定义

1. 血友病 A: 由功能性凝血因子 VIII 缺乏所致,大多数患儿的 F8 基因存在致病性变异。根据凝血因子 VIII 活性水平可将血友病 A 分为重型(<1%)、中间型(1%~5%)或轻型(>5%~40%)。

2. 血友病 B: 由功能性凝血因子 IX 缺乏引起,大多数患儿的 F9 基因存在变异。根据凝血因子 IX 活性水平可将血友病 B 分为重型(<1%)、中间型(1%~5%)或轻型(>5%~40%)。

3. 关节出血: 关节感觉异常,伴有以下任何 1 条:(1) 出现关节表面肿胀或皮温升高;(2) 出现疼痛;(3) 进行性的活动受限或四肢较平日活动困难。对于婴儿或幼儿,仅不愿活动四肢可能提示有关节或肌肉出血。

4. 颅内出血: 指颅内血管破裂引起出血,根据出血部位不同可分为硬膜外血肿、硬膜下血肿、蛛网膜下腔出血、脑出血和脑室出血。

5. 抑制物: 指针对凝血因子 VIII 或凝血因子 IX 的中和性同种抗体。凝血因子 VIII 或 IX 抑制物的滴度 ≥ 0.6 BU/ml 为阳性; ≥ 5 BU/ml 为高滴度或高反应性

抑制物,<5 BU/ml 为低滴度或低反应性抑制物。

6. 预防治疗: 也称规律替代治疗,指应用定期、规律的凝血因子或非因子替代治疗方法,通过提高和维持凝血因子或等效凝血因子水平,预防出血(重点是预防关节出血)。

7. 按需治疗: 也称突破性出血时急救治疗,仅在血友病患者出血时,为了控制出血才给予的替代治疗方法。

8. 免疫耐受诱导(immune tolerance induction, ITI): 指通过定期、反复输注抑制物针对的凝血因子,使抑制物患儿免疫系统对外源性凝血因子产生耐受,达到清除抑制物目的的治疗方法^[15]。

9. 凝血因子治疗: 指通过补充缺乏的凝血因子(如凝血因子 VIII 或 IX)来纠正凝血功能、预防或治疗出血。

10. 非因子治疗: 指不直接补充凝血因子,而通过调节凝血系统其他机制(如模拟因子功能或抑制抗凝因子)来减少出血。

二、儿童血友病严重程度及出血症状

重型血友病指凝血因子 VIII 或 IX 活性 <1%, 患儿常出现自发性致残性肌肉或关节出血或致死性颅内出血,是常见且严重的类型;中间型指凝血因子 VIII 或 IX 活性 1%~5%, 患儿在轻微外伤或一、二级手术后可能出现严重出血,部分患儿也可能出现自发性出血;轻型指凝血因子 VIII 或 IX 活性 >5%~40%, 患儿一般在三、四级手术或严重创伤时才可能出现显著出血,日常生活中很少发生自发性出血。

指南临床问题及推荐意见

一、血友病 A 相关的临床问题

临床问题 1: 不伴抑制物的血友病 A 患儿是否开展预防治疗? 开始的时机?

推荐意见 1: 对于不伴抑制物的血友病 A 患儿,建议如下:(1) 重型: 推荐开展预防治疗(1B), 并建议尽早开始(2D);(2) 中间型: 建议择期开展预防治疗(2D);(3) 轻型: 如曾发生关节出血(尤其已存在关节病变)和(或)危及生命的严重出血,建议评估出血原因并尽早开始阶段性、以针对出血损伤恢复为目的的预防治疗(GPS);(4) 开展预防治疗建议选择凝血因子 VIII 制剂或艾美赛珠单抗(emicizumab, EMI)(2D)。

推荐理由: 国际血栓与止血学会(International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)、世界

血友病联盟(World Federation of Hemophilia, WFH)及我国指南均推荐不伴抑制物的重型血友病患者开展预防治疗并尽早开始^[2, 6-7]。虽缺乏直接证据,但WFH强烈推荐对伴有严重出血表型的血友病患者开展以预防出血为目的的预防治疗。严重出血表型既包括重型患儿(即使尚未出血,也有极大可能发生关节出血、肌肉出血及颅内出血等致死致残性出血),也包括出血频繁或发生过致死致残性出血的中间型、轻型患儿^[2]。因此对于有症状的中间型患儿以及出现过关节或严重出血的轻型患儿,考虑到致死致残风险,也建议开展预防治疗。证据提示EMI在血友病A患儿预防治疗中比凝血因子VIII制剂更高效、安全和便利,但价格昂贵;因此需综合可及性、经济效益、患儿及家长偏好等因素进行个体化选择^[16-17]。

临床问题2:未检测到抑制物的血友病A患儿,应用凝血因子VIII制剂预防治疗,选择人血源凝血因子VIII还是重组凝血因子VIII制剂?如应用重组凝血因子VIII制剂预防治疗,选择标准半衰期(standard half-life, SHL)还是延长半衰期(extended half-life, EHL)制剂?

推荐意见2:(1)未检测到抑制物的血友病A患儿应用凝血因子VIII制剂预防治疗,先前未经治疗或<20暴露天数(exposure day, ED)的先前经治疗的血友病A患儿,建议人血源凝血因子VIII和重组凝血因子VIII均可使用(GPS);>20 ED的先前经治疗的血友病A患儿,建议优先选择重组凝血因子VIII制剂(2C)。(2)如应用重组凝血因子VIII制剂预防治疗,SHL和EHL制剂均可选用,有条件者推荐可优先考虑EHL制剂(1C)。

推荐理由:证据表明,约90%的抑制物是在治疗的前20 ED之内产生的^[18],但对于先前未经治疗或<20 ED的先前经治疗的血友病A患儿,重组凝血因子VIII与人血源凝血因子VIII抑制物产生风险存在争议^[19-23];SIPPET研究提示对于携带低抑制物风险F8基因致病性变异(如错义、剪切位点、同义变异)或未发现致病性变异的患儿^[21],使用人血源凝血因子VIII可降低其抑制物的发生风险,而携带高抑制物风险F8基因致病性变异(大片段缺失、无义、移码及22号及1号内含子倒位)的患儿,重组凝血因子VIII与人血源凝血因子VIII抑制物产生风险相似,因此建议携带低抑制物风险F8基因致病性变异的患儿优先选择人血源凝血因子VIII,而携带高抑制物风险致病性变异的患儿选择重组凝血因子VIII更为

合适;然而WFH和欧洲血友病学会均认为人血源凝血因子VIII及重组凝血因子VIII抑制物发生率差异的结论证据不足,建议<20 ED的患儿使用人血源凝血因子VIII及重组凝血因子VIII均可^[2, 21]。

>20 ED的先前经治疗的血友病A患儿,重组凝血因子VIII与人血源凝血因子VIII抑制物产生风险相当且使用方便、无病毒感染风险^[24-26],故建议优选重组凝血因子VIII。多项研究表明,EHL-凝血因子VIII制剂可减少输注频率,提高患儿依从性,并维持相似的止血效果^[27-28];SHL-凝血因子VIII在成本效益方面可能更具优势,尤其是在资源有限的医疗环境中^[29]。因此,本指南建议根据患儿的具体情况选择,两者均可。

实施说明:非因子产品,如EMI为代表的凝血因子VIII因子模拟物、抗组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)单抗(如康赛珠单抗、马塔西单抗)、靶向抗凝血酶的小干扰RNA制剂Fitusiran也可作为不伴或伴抑制物患儿的预防治疗用药。

临床问题3:不伴抑制物的血友病A患儿,如开展预防治疗,应选择何种治疗方案?

推荐意见3:不伴抑制物的血友病A患儿,如开展预防治疗:(1)如选择凝血因子VIII制剂,建议综合患儿的出血、关节、活动水平、生活质量等临床情况及所使用凝血因子VIII的个体药代动力学(pharmacokinetics, PK)指标,采用个体化治疗方案(2D);(2)如选择EMI,建议采用基于体重的推荐方案[负荷剂量:3.0 mg/(kg·次),每周1次,连续4周;维持剂量:1.5 mg/(kg·次),每周1次或3.0 mg/(kg·次),每2周1次或6.0 mg/(kg·次),每4周1次];对有减量需求的血友病A患儿,建议采用个体化治疗方案:每3~6个月评估血友病A患儿的出血、关节、活动水平、生活质量等综合情况,基于个体PK参数个体化调整预防治疗方案(2B)。

推荐理由:证据表明不同血友病患者即使接受相同因子制剂,PK也存在差异,因此达到相同目标谷浓度的给药方案并不相同;另外不同血友病患者身体发育、关节损伤、运动强度、生活环境等情况不同,因此预防治疗应达到的目标谷浓度也不同,建议依据上述影响因素制订个性化预防治疗方案^[17]。EMI在血友病A患儿预防治疗中有固定推荐剂量,但也可以在保证疗效前提下,根据EMI的PK、需达到的凝血因子VIII活性差异制订EMI的个性化预防治疗方案,有减少用药可能^[30-31]。

临床问题 4: 不伴抑制物的血友病 A 患儿, 应用凝血因子 VIII 制剂预防治疗, 如突发出血, 如何给药?

推荐意见 4: 不伴抑制物的血友病 A 患儿在接受凝血因子 VIII 制剂预防治疗期间, 如发生突破性出血, 建议立即提高凝血因子 VIII 的给药剂量或增加给药频率, 使凝血因子 VIII 水平达到止血所需的目标, 持续治疗至急性出血得到控制后, 再恢复至原预防治疗方案(2C); (1) 如发生关节、肌肉或口腔出血, 建议将凝血因子 VIII 活性提升至 40%~60%, 治疗应持续至出血症状缓解(2C); (2) 如发生危及生命的出血, 建议将凝血因子 VIII 活性维持在 80%~100%, 治疗至出血得到有效控制和症状缓解(GPS)。

推荐理由: WFH 以及我国指南规范均提出, 在能够保障凝血因子足量使用的前提下^[2, 5, 7, 31], 血友病患儿出现关节及表层肌或无神经血管损伤类型的出血, 凝血因子预期活性为 40%~60%; 出现髂腰肌和深层肌出血, 有神经血管损伤或大量失血时, 凝血因子活性维持在 80%~100%, 治疗至出血得到有效控制和症状缓解。

临床问题 5: 不伴抑制物的血友病 A 患儿, 应用凝血因子 VIII 制剂预防治疗, 如需接受有创操作或手术, 如何给药?

推荐意见 5: 不伴抑制物的血友病 A 患儿, 凝血因子 VIII 预防治疗时, 如需接受有创操作或手术, 建议在术前 1 h 内给予凝血因子 VIII 制剂(GPS): (1) 建议三、四级手术前凝血因子 VIII 活性达到 80%~100%, 一、二级手术前达到 50%~80%(GPS); (2) 推荐三、四级手术后凝血因子 VIII 活性 >50%, 一、二级手术后 >30%, 直至伤口愈合满意(1D); (3) 建议术后连续凝血因子 VIII 输注 7 d(三、四级手术可增加至 10~14 d), 每 12~24 小时 1 次(三、四级手术可提高至每 6~12 小时 1 次), 并根据实时监测的凝血因子 VIII 活性动态调整给药剂量和间隔(GPS); (4) 建议围手术期密切监测抑制物滴度变化(GPS)。

推荐理由: 2020 年 WFH 指南以及我国指南均提出了上述给药方案^[2, 7]。如牙科手术、中心静脉通路装置的放置或移除、内窥镜检查等出血风险低, 恢复快, 为一、二级手术; 而骨科手术、血肿引流、颅内脑室分流翻修术等是出血风险高的三、四级手术。

实施说明: 目前国内上市的凝血因子 VIII 制剂均为人血源凝血因子 VIII 或重组凝血因子 VIII, 可以静脉推注使用; 推注后 1 h 内可达活性峰值。建议在术前 1 h 内给予凝血因子 VIII 制剂。由于手术易触发抑

制物出现及升高、干扰术后止血效果, 因此建议密切监测术后抑制物滴度变化: 手术后立即复测抑制物或检测凝血因子 VIII 活性、术后 2 周内每 3~7 天监测 1 次, 如果发现凝血因子 VIII 止血效果欠佳, 随时复测。

临床问题 6: 不伴抑制物的血友病 A 患儿, 应用 EMI 预防治疗, 如遇外伤、突发出血或需接受有创操作或手术, 如何给药?

推荐意见 6: 不伴抑制物的血友病 A 患儿, 应用 EMI 预防治疗时: (1) 如遇非危险部位外伤或需接受微创操作或一、二级手术, 建议根据出血情况, 可不予或酌情给予凝血因子 VIII 制剂(2D); (2) 如遇颅脑等危险部位外伤, 建议立即应用凝血因子 VIII 制剂, 剂量 35~50 U/(kg·次), 并立即就医、检查出血情况, 再根据出血情况调整治疗(GPS); (3) 如需接受三、四级手术, 建议在围手术期额外使用凝血因子 VIII 预防出血, 剂量为 35~50 U/(kg·次); 治疗持续时间应超过 3 d, 并根据出血情况酌情调整(2D); (4) 如遇突发出血或接受微创操作或一、二级手术时出现血肿或渗血, 建议立即应用凝血因子 VIII 制剂, 剂量 25~50 U/(kg·次), 并根据出血情况酌情调整(2D)。

推荐理由: WFH 指南指出: 足量使用 EMI 时, 等效凝血因子 VIII 活性达到 20%~30%, 可满足非危险部位外伤(如皮肤、口腔)及一、二级手术止血需求, 无需额外补充凝血因子 VIII 制剂; 而出血风险高的三、四级手术或危险部位外伤, 等效凝血因子 VIII 活性水平无法满足手术止血要求, 需额外补充凝血因子 VIII 制剂^[2]。具体使用的剂量和时间, 需要根据手术类型、出血情况和医生的判断综合决定。

实施说明: 由于部分血友病 A 患儿选择减少剂量的 EMI 预防治疗, 其等效凝血因子 VIII 活性将相应降低, 此时需要根据实际测得的等效凝血因子 VIII 活性进行替代治疗。

临床问题 7: 血友病 A 患儿检测到抑制物, 是否开展 ITI 清除抑制物治疗? 开展的时机?

推荐意见 7: 血友病 A 患儿检测到抑制物, 推荐尽早开展 ITI 清除抑制物治疗(1B)。

推荐理由: 证据表明, 抑制物产生后将使凝血因子 VIII 预防和治疗出血失效, 患儿重新面临致死致残性出血风险^[32], 而 ITI 是血友病 A 患儿清除抑制物的唯一方法^[33], 相关指南和共识均表明在检测到抑制物后应该立即开始 ITI, 早期干预有助于尽早恢复预防治疗以及减少出血并发症^[32-34]。



临床问题 8:伴抑制物的血友病 A 患儿,如选择 ITI 清除抑制物治疗,如何给药?

推荐意见 8:伴抑制物的血友病 A 患儿,选择 ITI 清除抑制物治疗时:(1)建议应用重组凝血因子 VIII 或人血源凝血因子 VIII 制剂均可,首选诱发抑制物产生的凝血因子 VIII 制剂(2B);(2)伴低滴度或低反应性抑制物的血友病 A 患儿,建议首选小剂量 ITI 方案[凝血因子 VIII 50 U/(kg·次),隔日 1 次或每周 3 次](2B);(3)伴高滴度或高反应性抑制物的血友病 A 患儿,如果条件允许,建议首选中剂量 ITI 方案[凝血因子 VIII 100 U/(kg·次),1 次/d]或大剂量 ITI 方案[凝血因子 VIII 200 U/(kg·次),1 次/d](2B);(4)建议监测抑制物滴度变化;如未达到预期清除效果,建议调整治疗方案(2C);(5)如条件允许或出血事件频繁,建议应用 EMI 预防出血及活化重组凝血因子 VII 治疗突发出血(2B)。

推荐理由:证据表明,重组凝血因子 VIII 或人血源凝血因子 VIII-血管性血友病因子制剂均可用于 ITI 治疗,可选用引起抑制物产生的凝血因子 VIII 进行 ITI 治疗^[32, 34]。对于无不良预后的患者,小剂量 ITI 与大、中剂量疗效相似^[33, 35]。资源受限时,中、小剂量 ITI 也可有效清除抑制物^[35]。但小剂量 ITI 清除抑制物所需时间更长,且抑制物转阴前出血更多^[33, 35]。对于伴有不良预后的高滴度抑制物的血友病 A 患者,小剂量 ITI 的成功率明显下降^[36-37],国际指南和共识更倾向于大、中剂量 ITI 方案^[38-40];对于低滴度抑制物,国外指南推荐使用小剂量 ITI 方案;部分存在低滴度或低反应性抑制物的血友病 A 患儿抑制物为一过性,可以继续应用凝血因子 VIII 预防治疗并监测抑制物变化;如果抑制物升高或无下降趋势,则建议调整为中剂量 ITI 方案;如果明显减低则继续原小剂量 ITI 治疗方案,抑制物转阴后继续预防治疗^[41-43]。

对于 ITI 治疗后抑制物滴度下降不满意者,可通过提高凝血因子 VIII 剂量、换用人血源凝血因子 VIII-血管性血友病因子制剂或联合免疫抑制剂(如利妥昔单抗)提高成功率^[32, 34]。利妥昔单抗的标准剂量为每次 375 mg/m²,每周 1 次,持续 4 周^[44]。联合利妥昔单抗的抑制物清除率为 40%~60%^[45]。我国研究显示,伴预后不良抑制物的血友病 A 患儿联合利妥昔单抗治疗的抑制物转阴率为 52%^[46-47]。突发出血时可以选择旁路途径药物凝血酶原复合物(prothrombin complex concentrate, PCC)或活化重组凝血因子 VII^[48];而 EMI 作为预防治疗用药时,建

议使用活化重组凝血因子 VII 控制突发出血。

临床问题 9:伴抑制物的血友病 A 患儿不开展 ITI 清除抑制物治疗时,是否应开展预防治疗?如何给药?

推荐意见 9:伴抑制物的血友病 A 患儿,如不开展 ITI 清除抑制物治疗,推荐开展预防治疗以减少出血;推荐应用 EMI(首选)(1B)、活化重组凝血因子 VII(1B)或 PCC 预防(GPS)。

推荐理由:证据表明伴抑制物的血友病 A 患儿具有明显的出血风险,与按需治疗相比,旁路制剂预防治疗(包括活化重组凝血因子 VII、PCC)显著减少了伴抑制物的血友病 A 患儿的出血^[34, 47, 49-51]。活化重组凝血因子 VII 分为高剂量预防[270 μg/(kg·次),1 次/d]和低剂量预防[90 μg/(kg·次),1 次/d]^[50]。目前我国没有 PCC 或活化重组凝血因子 VII 预防治疗伴抑制物的血友病 A 患者的数据,尚无推荐方案。与旁路制剂相比,EMI 在减少出血方面效果更优^[16, 52],具有更好的成本效益^[53],是更优的预防治疗选择。

临床问题 10:伴抑制物的血友病 A 患儿,遇突发出血,如何给药?

推荐意见 10:(1)伴抑制物的血友病 A 患儿,遇突发出血,推荐活化重组凝血因子 VII、PCC 或二者交替使用;应用 EMI 预防治疗的血友病 A 患儿,建议仅使用活化重组凝血因子 VII;仅在无法获得活化重组凝血因子 VII 且需要止血治疗时,才考虑谨慎采用减低剂量 PCC,并密切关注血栓并发症。应用方案:①活化重组凝血因子 VII:90 μg/(kg·次),每 2~4 小时 1 次;或 270 μg/kg,单次给药;②PCC:50~100 U/(kg·次),全天不超过 150 U/kg;③交替使用:活化重组凝血因子 VII 和 PCC 交替,每 3 小时 1 次:活化重组凝血因子 VII 90 μg/(kg·次)(1C),PCC 50 U/(kg·次)(全天不超过 150 U/kg)(GPS)。(2)伴低滴度或低反应性抑制物的血友病 A 患儿,遇突发出血,建议也可加大凝血因子 VIII 制剂剂量,但需密切观察临床止血效果、凝血因子 VIII 活性及抑制物滴度变化,及时调整治疗以确保有效止血(2C)。

推荐理由:证据表明伴抑制物的血友病 A 患儿发生严重出血风险显著增加,遇突发出血时,需立即使用旁路途径止血药物如活化重组凝血因子 VII 和活化凝血酶原复合物(activated prothrombin complex concentrate, aPCC)^[54]。WFH 指南推荐可以交替使用,但 EMI 预防治疗的血友病 A 患儿避免使用 aPCC 或在较低剂量下谨慎止血使用^[2]。《中国血



友病管理指南(2024版)》及“血友病合并抑制物诊断与治疗中国指南(2023年版)”指出^[7,55],由于药物种类不同,可用PCC代替aPCC,PCC每日总量不超过150 U/kg。证据表明^[54-55]:aPCC或PCC应尽量避免与抗纤溶药物同时使用,如必须使用,建议间隔6 h以上,以降低血栓事件风险。

伴低滴度抑制物的血友病A患儿遇突发出血时也可加大凝血因子Ⅷ治疗剂量,中和抑制物所需凝血因子Ⅷ剂量计算公式:体重(kg)×80×[(1-血细胞比容)×抗体滴度(BU/ml)],并在计算的负荷剂量基础上额外添加50 U/(kg·次),输注15 min后测回收率并调整剂量^[2]。我国指南建议凝血因子Ⅷ剂量计算公式:抑制物滴度(BU/ml)×20×体重(kg)+预期因子活性×体重(kg)/2^[55]。而低滴度高反应性抑制物患儿会在凝血因子Ⅷ治疗第3~5天因免疫记忆应答升高抑制物滴度≥5 BU/ml,此时需改为旁路途径止血药物。

临床问题 11:伴抑制物的血友病A患儿,未应用EMI预防治疗,如需接受有创操作或手术,如何给药?

推荐意见 11:伴抑制物的血友病A患儿,未应用EMI预防治疗时,如需接受有创操作或手术治疗,建议单独或交替应用活化重组凝血因子Ⅶ及PCC(GPS)。

推荐理由:WFH建议^[2]:伴抑制物的血友病A患儿,应用旁路制剂如活化重组凝血因子Ⅶ、PCC均可有效止血且安全性良好;对于对一种旁路药物反应不佳的患儿,应考虑联合或者交替旁路药物治疗。

临床问题 12:伴抑制物的血友病A患儿,应用EMI预防治疗,如需接受有创操作或手术,如何给药?

推荐意见 12:伴抑制物的血友病A患儿,应用EMI预防治疗,需接受有创操作或手术,建议使用活化重组凝血因子Ⅶ,给药方案根据手术或操作类型决定(2C)。

推荐理由:WFH建议^[2],在EMI治疗期间的伴抑制物的血友病A患儿,需要手术操作时,止血药物建议给予活化重组凝血因子Ⅶ,接受一、二级手术的血友病A患儿,建议术前预防性使用活化重组凝血因子Ⅶ 90 μg/(kg·次);并根据病情决定是否需重复给药以及给药时长。接受三、四级手术的血友病A患儿,术前预防性使用活化重组凝血因子Ⅶ 90 μg/(kg·次);之后75~90 μg/(kg·次),手术当

天给药4次,术后第1、2天每日3次,之后每日2次,并根据病情决定是否需重复给药以及给药时长。

临床问题 13:应用EMI预防治疗的血友病A患儿,如何开展实验室监测?

推荐意见 13:应用EMI预防治疗的血友病A患儿,如使用标准剂量,无需常规定期凝血监测;如减量使用、突破性出血次数增加、外科手术、联合使用凝血因子Ⅷ或旁路止血药物等情况下,建议监测EMI浓度、等效凝血因子Ⅷ活性、凝血因子Ⅷ抑制物及EMI抗体;有条件者进行凝血酶生成试验(thrombin generation assay, TGA)以评估凝血能力(2D)。

推荐理由:证据表明EMI与传统凝血因子Ⅷ不同,低血浆浓度的EMI即可使活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)达到正常^[56],致使基于传统APTT的凝血试验难以精准评估EMI治疗患者的凝血功能,不适用于疗效监测;发色底物法可用于EMI治疗的血友病患者的凝血评估;EMI作为模拟凝血因子Ⅷ作用的非因子产品,在治疗中由于药物浓度不同而形成的等效凝血因子Ⅷ活性不同^[57]。虽然产生针对EMI的特异性中和性抗体少见,但出现EMI抗体可降低EMI的疗效,导致出血风险增加,在临床疗效出现下降时应考虑检测EMI抗体^[58]。TGA是一种基于凝血动态过程的检测技术,能够通过测量凝血酶的生成动态,全面评估凝血系统的整体功能,其核心参数包括凝血酶峰值和内源性凝血酶潜能,能够反映凝血酶的生成速率和总量,提供重要的凝血功能信息^[59-60]。

实施说明:EMI治疗期间出现APTT延长,应高度怀疑EMI中和性抗体形成,需要进行EMI抗体检测予以确认。

二、血友病B相关的临床问题

临床问题 14:不伴抑制物的血友病B患儿,是否开展预防治疗?开始的时机?

推荐意见 14:不伴抑制物的血友病B患儿,(1)重型:推荐开展预防治疗(1B),推荐尽早开始(1C);(2)中间型:建议酌情开展预防治疗(GPS);(3)轻型:如曾发生关节出血(尤其已存在关节病变)和(或)危及生命的严重出血,建议评估出血原因并尽早开始阶段性、以针对出血损伤恢复为目的的预防治疗(GPS)。

推荐理由:证据表明血友病B患儿预防治疗可减少关节出血、改善关节功能、提高生活质量^[46]。



ISTH 和 WFH 指南均推荐对不伴抑制物的重型血友病 B 患儿尽早开始预防治疗^[2,6],建议在 3 岁之前和关节病发生之前进行,对于中间型、轻型血友病 B 患儿,酌情开展预防治疗(同推荐意见 1)。

临床问题 15:不伴抑制物的血友病 B 患儿,如开展预防治疗,如何选择凝血因子制剂?

推荐意见 15:不伴抑制物的血友病 B 患儿,如开展预防治疗,建议选择人血源浓缩凝血因子 IX 或重组人凝血因子 IX 制剂(2D);如应用重组凝血因子 IX 制剂预防治疗,推荐选择 SHL 或 EHL 制剂(1C);上述制剂难以获得时可选择 PCC(GPS)。

推荐理由:证据表明对于不伴抑制物的血友病 B 患儿,应用人血源凝血因子 IX 或重组凝血因子 IX 制剂均可以有效预防和治疗出血^[61]。理论上人血源凝血因子 IX 存在输血相关病毒感染的风险^[6];而重组凝血因子 IX 治疗比人血源凝血因子 IX 治疗费用更昂贵^[62],且回收率低于人血源凝血因子 IX(平均比值为 0.5~0.76)^[63]。EHL-凝血因子 IX 制剂可减少输注频率,提高血友病 B 患儿的依从性,但 SHL-凝血因子 IX 在成本效益方面可能更具优势^[64]。但若人血源凝血因子 IX 和重组凝血因子 IX 均无法获得,尤其是在我国偏远地区,也可考虑使用 PCC 预防治疗^[7],亦可有效预防出血的发生。

实施说明:再平衡非因子产品,如靶向 TFPI 的单抗(如康赛珠单抗、马塔西单抗)和靶向抗凝血酶的 Fitusiran 等,可作为不伴抑制物的血友病 B 患儿的预防治疗用药^[65]。

临床问题 16:不伴抑制物的血友病 B 患儿,应用凝血因子 IX 预防治疗,选择何种治疗方案?

推荐意见 16:不伴抑制物的血友病 B 患儿,应用凝血因子 IX 预防治疗,建议综合出血、关节、活动水平、生活质量等临床情况及所使用凝血因子 IX 的个体 PK 指标,采用个体化治疗方案(GPS)。

推荐理由:同推荐意见 3。

临床问题 17:不伴抑制物的血友病 B 患儿,应用凝血因子 IX 预防治疗,如需接受有创操作或手术治疗,如何给药?

推荐意见 17:不伴抑制物的血友病 B 患儿,应用凝血因子 IX 预防治疗时,如需接受有创操作或手术,建议根据手术类型,综合评估所需达到的凝血因子 IX 活性水平(一、二级手术 30%~60%、三级手术 60%~80%、四级手术 80%~100%)、凝血因子 IX 供应情况以及术中情况,个性化制订围手术期给药方案(2D)。

推荐理由:同推荐意见 4。

临床问题 18:伴抑制物的血友病 B 患儿,如不开展 ITI 清除抑制物治疗,是否应开展预防治疗?

推荐意见 18:伴抑制物的血友病 B 患儿,如不开展 ITI 清除抑制物治疗,推荐对存在关节病变和(或)频繁出血的血友病 B 患儿选择预防治疗(1B)。

推荐理由:“中国儿童血友病专家指导意见(2017年)”建议对有危及生命出血的血友病 B 患儿使用 PCC 或活化重组凝血因子 VII 进行至少 6 个月的预防治疗^[4]。“血友病合并抑制物诊断与治疗中国指南(2023 年版)”也推荐伴抑制物的血友病 B 患者可考虑选择活化重组凝血因子 VII 预防治疗^[55]。

实施说明:再平衡非因子产品可作为伴抑制物血友病 B 患儿的预防治疗用药^[65-67]。

三、其他临床问题

临床问题 19:存在关节病变的血友病患儿,如何治疗及管理关节病变?

推荐意见 19:对存在关节病变的血友病患儿,(1)推荐将关节超声作为常规关节结构评估项目(1C),并结合血友病患儿的关节临床情况及配合度,酌情考虑进行磁共振成像检查(2B);(2)推荐将血友病关节健康评分(hemophilia joint health score, HJHS)作为血友病患儿关节功能评估的首选工具(1C);(3)建议至少每 6 个月进行 1 次关节超声检查和 HJHS 评估(GPS);(4)推荐尽早开展预防治疗,减少关节出血并延缓关节病变进展(1C);(5)推荐在预防治疗保护下应用物理治疗与康复措施(如手法治疗、激光治疗和运动治疗),改善病变关节功能(1A)。

推荐理由:证据表明超声因其安全、便利、廉价的特点,更适合血友病患儿定期关节结构评估^[68];对于出血频繁或已有关节病变者,至少每 3~6 个月检查 1 次^[69-70];磁共振成像对早期关节病变敏感性高,能识别亚临床出血与早期病变,但检查时间长、过程中肢体不能移动、需要血友病患儿配合或镇静,因此建议每年进行 1 次,并根据血友病患儿个体情况灵活安排^[71]。HJHS 是非常好的儿童血友病关节功能评价方法,由有经验的物理康复科医师进行评测^[72],建议每 3~6 个月定期评测,可量化关节损伤程度,及早发现损伤趋势并调整治疗方案,延缓病变进展^[73]。两者联合应用评价关节结构和关节功能^[68,71-72],可以监测病变进展,能为个体化预防治疗提供科学依据。当发现存在关节病变时,需尽早启动预防治疗,以减少关节出血,延缓关节病变进展^[74]。证据表明治疗性运动和手法治疗等物理治疗与康复干预可显著改善血友病

患儿的关节功能和生活质量^[75]。

实施说明:既往在血友病超声检查过程中,只对异常表现进行描述,无定量分级标准,目前有研究对软组织病变中关节积液或血肿、滑膜增厚、含铁血黄素沉积的病变分级通过测量的径线结果进行了界定^[76],肘关节软组织病变的测量径线分级参考踝关节评估标准,此分级标准被应用于最新的超声评分标准。推荐应用 2015 年的超声评分细则与 2012 年国际血友病预防治疗协作组评分^[77]。

临床问题 20:血友病患儿是否需要进行基因检测?

推荐意见 20:(1)推荐血友病患儿进行基因检测明确 F8 或 F9 基因致病性变异类型,协助判断疾病严重程度、抑制物风险,识别家庭成员中致病性变异携带者、指导优生优育(1C);(2)建议基因检测前制订规范的伦理管理流程,尊重血友病患儿自主权,维护家庭关系;并提供个性化遗传咨询,帮助患儿家庭理解检测意义,评估并干预检测可能带来的社会心理影响,指导后续疾病管理(GPS)。

推荐理由:证据表明基因检测适用于所有血友病患儿及家庭,对血友病的早期确诊、分型及制订个体化治疗方案意义重大,还可有效指导产前筛查和家系管理^[78]。考虑到血友病患儿的权益保护、父母的知情需求与潜在心理风险,开展基因检测时,应提供遗传咨询与心理支持,并纳入个性化评估流程^[79-80]。但基因检测也面临以下挑战:(1)资源可及性:偏远地区难以普及,且设备和技术要求高。(2)成本效益:基因检测费用较高。(3)患儿意愿:医保覆盖有限,且结果可能带来心理负担,需提供心理支持和咨询。

综上所述,本指南基于循证评价体系,充分结合我国医疗资源、经济状况、临床可行性及血友病患儿或监护人意愿,内容贴合中国儿童血友病的诊疗实际。指南强调早期识别与干预、注重个体化预防治疗策略,并紧跟国际前沿进展,纳入 EMI 等最新药物成果。本指南受限于篇幅,仅对部分关键临床问题提供了实施建议;以当前国内上市药物为重点内容,尚未深入讨论部分新型治疗药物;现有证据多来源于小样本对照研究或病例报告,未来期待开展更多针对中国儿童的前瞻性、大样本研究,为推动儿童血友病现代化、精准化治疗提供更坚实的证据基础。

(吴润晖 姚婉茹 陈振萍 王旭
刘雅莉 周敏 执笔)

指南制订指导委员会成员(按单位及姓名拼音排序):安徽省立医

院(吴竞生);北京大学人民医院(郭杨);成都新世纪妇女儿童医院(李晓静);国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院(刘雅莉、彭晓霞、王天有、吴敏媛);南方医科大学南方医院(孙竞);山东省血液中心(张心声);上海交通大学医学院附属瑞金医院(王学锋);上海市儿童医院(蒋慧);郑州大学第一附属医院(刘玉峰);中国医学科学院北京协和医院(陈丽霞、赵永强);中国医学科学院血液病医院(杨仁池)

指南制订专家组成员(按单位及姓名拼音排序):安徽省儿童医院(屈丽君);北京儿童医院新疆医院(新疆维吾尔自治区儿童医院)(姚彤);成都市妇女儿童中心医院(周敏);广州市妇女儿童医疗中心(何丽雅);贵州医科大学附属医院(金皎);国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院(陈振萍、成晓玲、刘婷婷、王春立、王岩、吴润晖、于国霞、张纪水、张宁宁);河北省儿童医院(房倩);河南省儿童医院(刘炜);湖南省儿童医院(李婉丽);华中科技大学同济医学院附属同济医院(胡群);江西省儿童医院(徐忠金);南方医科大学南方医院(冯晓勤);南京医科大学附属儿童医院(方拥军);青岛大学附属医院(孙立荣);山西省儿童医院(程艳丽);深圳市儿童医院(王纓);沈阳市儿童医院(李玢);首都医科大学附属北京儿童医院保定医院(保定市儿童医院)(刘燕);四川大学华西第二医院(高举);苏州大学附属儿童医院(胡绍燕);浙江大学医学院附属儿童医院(徐卫群);郑州大学第一附属医院(李白);中国医学科学院北京协和医院(肖娟);中国医科大学附属盛京医院(王欢)

证据评价组成员(按单位及姓名拼音排序):成都市妇女儿童中心医院(徐倩);重庆医科大学附属第二医院(张欣怡);重庆医科大学附属儿童医院(李月妍、刘汉翔、王凡、王旭、赵俊钢);国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院(艾迪、李泽坤、刘国青、王南、姚婉茹、张佳璐);河南省儿童医院(王利娟);江西省儿童医院(王红);兰州大学(秦艺珊、孙露霞、王紫荆、吴梅华);南京医科大学附属儿童医院(张姮);深圳市儿童医院(周桂池);苏州大学附属儿童医院(凌婧)

秘书组:国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院(艾迪、李泽坤、刘国青、张佳璐);南京医科大学附属儿童医院(张姮);苏州大学附属儿童医院(凌婧)

外部评审专家组:中国医学科学院北京协和医院(王书杰);兰州大学健康数据科学研究院 兰州大学循证医学中心 世界卫生组织指南实施与知识转化合作中心(陈耀龙);山东省血液中心(房云海);上海交通大学医学院附属瑞金医院(戴菁);中国医学科学院血液病医院(薛峰、张磊)

患者或监护人代表:王瑾、杨青

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH[J]. J Thromb Haemost, 2014, 12(11): 1935-1939. DOI: 10.1111/jth.12672.
- [2] Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition [J]. Haemophilia, 2020, 26 Suppl 6 : 1-158. DOI: 10.1111/hae.14046.
- [3] 中华医学会儿科学分会血液学组,中华医学会血液学分会

- 止血血栓组中国血友病治疗协作组儿童组/预防治疗组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童血友病诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(3): 193-195. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2011.03.007.
- [4] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组儿童组, 中华医学会儿科学分会血液学组. 中国儿童血友病专家指导意见(2017年)[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(1):1-5. DOI: 10.19538/j.ek2017010601.
- [5] 国家卫生健康委办公厅. 儿童血友病诊疗规范(2019年版)[EB/OL]. (2019-09-04) [2025-06-01]. <https://www.nhc.gov.cn/wjw/c100175/201909/faa9433835124dcea443b1ed251a4751.shtml>.
- [6] Rezende SM, Neumann I, Angchaisuksiri P, et al. International society on thrombosis and Haemostasis clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia A and B based on the grading of recommendations assessment, development, and evaluation methodology [J]. *J Thromb Haemost*, 2024, 22(9): 2629-2652. DOI: 10.1016/j.jtha.2024.05.026.
- [7] 杨仁池. 中国血友病管理指南(2024版)[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2024.
- [8] World Health Organization. WHO handbook for guideline development[M]. 2nd edition. Vienna: World Health Organization, 2014.
- [9] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10):697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [10] 陈耀龙, 王健健, 詹思延, 等. 如何应对指南制订中的利益冲突[J]. 协和医学杂志, 2019, 10(6): 685-691. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2019.06.023.
- [11] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358: j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008.
- [12] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [13] Ofek Shlomai N, Rao S, Patole S. Efficacy of interventions to improve hand hygiene compliance in neonatal units: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34(5):887-897. DOI: 10.1007/s10096-015-2313-1.
- [14] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- [15] Donners A, Rademaker C, Bevers L, et al. Pharmacokinetics and associated efficacy of emicizumab in humans: a systematic review[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(11): 1395-1406. DOI: 10.1007/s40262-021-01042-w.
- [16] Olasupo OO, Noronha N, Lowe MS, et al. Non-clotting factor therapies for preventing bleeds in people with congenital hemophilia A or B[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2024, 2(2): CD014544. DOI: 10.1002/14651858.CD014544.pub2.
- [17] Mahlangu J, Luis Lamas J, Cristobal Morales J, et al. Long-term safety and efficacy of the anti-tissue factor pathway inhibitor marstacimab in participants with severe haemophilia: phase II study results[J]. *Br J Haematol*, 2023, 200(2): 240-248. DOI: 10.1111/bjh.18495.
- [18] Peyvandi F, Cannavò A, Garagiola I, et al. Timing and severity of inhibitor development in recombinant versus plasma-derived factor VIII concentrates: a SIPPET analysis [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(1):39-43. DOI: 10.1111/jth.13888.
- [19] Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, et al. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 81(1): 82-93. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2011.01.002.
- [20] Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(6): 1256-1265. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03823.x.
- [21] Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(21):2054-2064. DOI: 10.1056/NEJMoa1516437.
- [22] Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(3):231-239. DOI: 10.1056/NEJMoa1208024.
- [23] Fischer K, Carcao M, Male C, et al. Different inhibitor incidence for individual factor VIII concentrates in 1076 previously untreated patients with severe hemophilia A: data from the PedNet cohort[J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(3):700-703. DOI: 10.1016/j.jtha.2022.11.020.
- [24] Pollmann H, Richter H, Siegmund B. Comparative effectiveness of plasma-derived and recombinant F VIII concentrates in the on-demand and prophylactic treatment of patients with haemophilia A[J]. *Haemophilia*, 2004, 10(5): 676-678. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2004.00949.x.
- [25] Morfini M, Marchesini E, Paladino E, et al. Pharmacokinetics of plasma-derived vs. recombinant F VIII concentrates: a comparative study[J]. *Haemophilia*, 2015, 21(2):204-209. DOI: 10.1111/hae.12550.
- [26] Chen Z, Huang K, Li G, et al. Pharmacokinetic variability of factor VIII concentrates in Chinese pediatric patients with moderate or severe hemophilia A[J]. *Pediatr Investig*, 2021, 5(1):38-45. DOI: 10.1002/ped4.12252.
- [27] Young G, Mahlangu JN. Extended half-life clotting factor concentrates: results from published clinical trials[J]. *Haemophilia*, 2016, 22 Suppl 5 : 25-30. DOI: 10.1111/hae.13028.
- [28] Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A[J]. *Blood*, 2014, 123(3): 317-325. DOI: 10.1182/blood-2013-10-529974.
- [29] Chhabra A, Spurdun D, Fogarty PF, et al. Real-world outcomes associated with standard half-life and extended half-life factor replacement products for treatment of haemophilia A and B[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2020, 31(3):186-192. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000885.
- [30] Lingamaiah D, Ns S, Murti K, et al. Emicizumab: an

- FDA-approved monoclonal antibody in the treatment of hemophilia A [J]. *Current Pharmacology Reports*, 2022, 8(2): 121-129.
- [31] Yoneyama K, Schmitt C, Portron A, et al. Clinical pharmacology of emicizumab for the treatment of hemophilia A [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2023, 16(9): 775-790. DOI: 10.1080/17512433.2023.2243213.
- [32] DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, et al. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations [J]. *Haemophilia*, 2007, 13 Suppl 1: 1-22. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01497.x.
- [33] Hay CR, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison [J]. *Blood*, 2012, 119(6): 1335-1344. DOI: 10.1182/blood-2011-08-369132.
- [34] Chai-Adisaksopha C, Nevitt SJ, Simpson ML, et al. Bypassing agent prophylaxis in people with hemophilia A or B with inhibitors [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 9(9): CD011441. DOI: 10.1002/14651858.CD011441.pub2.
- [35] Li Z, Li Z, Cheng X, et al. Intermediate-dose immune tolerance induction outperforms with faster success, less bleeding, and no added cost in comparison with low dose: a multicenter randomized clinical trial [J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2024, 9(1): 102639. DOI: 10.1016/j.rpth.2024.102639.
- [36] Unuvar A, Kavakli K, Baytan B, et al. Low-dose immune tolerance induction for paediatric haemophilia patients with factor VIII inhibitors [J]. *Haemophilia*, 2008, 14(2): 315-322. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01621.x.
- [37] Zulfikar B, Koc B, Ozdemir N. Low-dose immune tolerance induction in hemophilia: a single-center experience [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2019, 41(6): e355-e358. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001391.
- [38] Ettingshausen CE, Kreuz W. The immune tolerance induction (ITI) dose debate: does the international ITI study provide a clearer picture? [J]. *Haemophilia*, 2013, 19 Suppl 1: 12-17. DOI: 10.1111/hae.12051.
- [39] Collins PW, Chalmers E, Hart DP, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization [J]. *Br J Haematol*, 2013, 160(2): 153-170. DOI: 10.1111/bjh.12091.
- [40] Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches [J]. *Br J Haematol*, 2010, 150(5): 515-528. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08263.x.
- [41] Collins P, Chalmers E, Alamelu J, et al. First-line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: a protocol from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Inhibitor and Paediatric Working Parties [J]. *Haemophilia*, 2017, 23(5): 654-659. DOI: 10.1111/hae.13264.
- [42] Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab [J]. *Haemophilia*, 2019, 25(4): 676-684. DOI: 10.1111/hae.13762.
- [43] Mancuso ME, Fischer K, Santagostino E, et al. Risk factors for the progression from low to high titres in 260 children with severe haemophilia A and newly developed inhibitors [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(12): 2274-2282. DOI: 10.1160/TH17-01-0059.
- [44] Jiang L, Liu Y, Zhang L, et al. Rituximab for treating inhibitors in people with inherited severe hemophilia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 8(8): CD010810. DOI: 10.1002/14651858.CD010810.pub4.
- [45] Franchini M, Mengoli C, Lippi G, et al. Immune tolerance with rituximab in congenital haemophilia with inhibitors: a systematic literature review based on individual patients' analysis [J]. *Haemophilia*, 2008, 14(5): 903-912. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01839.x.
- [46] Li Z, Chen Z, Liu G, et al. Low-dose immune tolerance induction alone or with immunosuppressants according to prognostic risk factors in Chinese children with hemophilia A inhibitors [J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2021, 5(5): e12562. DOI: 10.1002/rth2.12562.
- [47] Li Z, Chen Z, Cheng X, et al. A low-dose immune tolerance induction (ITI) protocol incorporating immunosuppressive agents in haemophilia A children with high-titre factor VIII inhibitor and poor-ITI prognostic risk [J]. *Haemophilia*, 2021, 27(4): e469-e472. DOI: 10.1111/hae.14157.
- [48] Fischer K, Kenet G, Kurnik K, et al. Determinants of bleeding before and during immune tolerance in 222 boys with severe hemophilia A and inhibitors >5 BU [J]. *Blood Adv*, 2024, 8(2): 369-377. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023011442.
- [49] Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, et al. Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over trial [J]. *Thromb Haemost*, 2006, 95(4): 600-605.
- [50] Hoots WK, Ebbesen LS, Konkle BA, et al. Secondary prophylaxis with recombinant activated factor VII improves health-related quality of life of haemophilia patients with inhibitors [J]. *Haemophilia*, 2008, 14(3): 466-475. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01654.x.
- [51] Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(18): 1684-1692. DOI: 10.1056/NEJMoa1104435.
- [52] Muniz RL, Camelo RM, Araújo MS, et al. Efficacy/effectiveness and safety of emicizumab prophylaxis of people with hemophilia A: a systematic review and meta-analysis [J]. *Expert Rev Hematol*, 2023, 16(12): 1087-1097. DOI: 10.1080/17474086.2023.2293096.
- [53] Kengkla K, Wilairat P, Natesirinikul R, et al. Evaluating the benefits of emicizumab prophylaxis for haemophilia A with inhibitors: A cost-effectiveness and budget impact analysis in Thailand's upper-middle income setting [J]. *Haemophilia*, 2024, 30(6): 1288-1297. DOI: 10.1111/hae.15105.
- [54] Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study [J]. *Blood*, 2007, 109(2): 546-551. DOI: 10.1182/blood-2006-04-017988.
- [55] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作



- 组. 血友病合并抑制物诊断与治疗中国指南(2023 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(11): 881-889. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.11.001.
- [56] Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects[J]. *Blood*, 2016, 127(13): 1633-1641. DOI: 10.1182/blood-2015-06-650226.
- [57] Peyvandi F, Kenet G, Pektur I, et al. Laboratory testing in hemophilia: Impact of factor and non-factor replacement therapy on coagulation assays[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(6):1242-1255. DOI: 10.1111/jth.14784.
- [58] Valsecchi C, Gobbi M, Beeg M, et al. Characterization of the neutralizing anti-emicizumab antibody in a patient with hemophilia A and inhibitor[J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(3): 711-718. DOI: 10.1111/jth.15226.
- [59] Mizumachi K, Tsumura Y, Nakajima Y, et al. Clot waveform analysis for perioperative hemostatic monitoring of arthroscopic synovectomy in a pediatric patient with hemophilia A and inhibitor receiving emicizumab prophylaxis[J]. *Int J Hematol*, 2021, 113(6):930-935. DOI: 10.1007/s12185-021-03095-w.
- [60] Lockhart M, Tardy-Poncet B, Montmartin A, et al. Surgery with emicizumab prophylaxis for two paediatric patients with severe haemophilia A with inhibitors[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(7): e29041. DOI: 10.1002/pbc.29041.
- [61] Hart DP, Martino D, Astermark J, et al. International consensus recommendations on the management of people with haemophilia B[J]. *Ther Adv Hematol*, 2022, 13: 20406207221085202. DOI: 10.1177/20406207221085202.
- [62] Polack B, Calvez T, Chambost H, et al. EQOFIX: a combined economic and quality-of-life study of hemophilia B treatments in France[J]. *Transfusion*, 2015, 55(7): 1787-1797. DOI: 10.1111/trf.13016.
- [63] Björkman S. A commentary on the differences in pharmacokinetics between recombinant and plasma-derived factor IX and their implications for dosing [J]. *Haemophilia*, 2011, 17(2): 179-184. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02431.x.
- [64] Li N, Sawyer EK, Maruszczuk K, et al. Adult lifetime cost of hemophilia B management in the US: payer and societal perspectives from a decision analytic model[J]. *J Med Econ*, 2021, 24(1): 363-372. DOI: 10.1080/13696998.2021.1891088.
- [65] Srivastava A, Rangarajan S, Kavakli K, et al. Fitusiran prophylaxis in people with severe haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (ATLAS-A/B): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2023, 10(5):e322-e332. DOI: 10.1016/S2352-3026(23)00037-6.
- [66] Mahlangu JN, Lamas JL, Morales JC, et al. A phase 1b/2 clinical study of marstacimab, targeting human tissue factor pathway inhibitor, in haemophilia[J]. *Br J Haematol*, 2023, 200(2):229-239. DOI: 10.1111/bjh.18420.
- [67] Shapiro AD, Anchaisuksiri P, Astermark J, et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results [J]. *Blood*, 2019, 134(22): 1973-1982. DOI: 10.1182/blood.2019001542.
- [68] Ligocki CC, Abadeh A, Wang KC, et al. A systematic review of ultrasound imaging as a tool for evaluating haemophilic arthropathy in children and adults[J]. *Haemophilia*, 2017, 23(4): 598-612. DOI: 10.1111/hae.13163.
- [69] Huang K, Ai D, Li G, et al. Individualised prophylaxis based on personalised target trough FVIII level optimised clinical outcomes in paediatric patients with severe haemophilia A[J]. *Haemophilia*, 2022, 28(6):e209-e218. DOI: 10.1111/hae.14635.
- [70] Yao W, Ai D, Zhang Q, et al. A long term outcomes analysis of severe haemophilia A boys receiving 4 years prophylaxis on the Chinese Haemophilia Individualized escalating low dose Prophylaxis (CHIPS)[J]. *Thromb Res*, 2024, 241:109110. DOI: 10.1016/j.thromres.2024.109110.
- [71] Chan MW, Leckie A, Xavier F, et al. A systematic review of MR imaging as a tool for evaluating haemophilic arthropathy in children[J]. *Haemophilia*, 2013, 19(6): e324-334. DOI: 10.1111/hae.12248.
- [72] Gouw SC, Timmer MA, Srivastava A, et al. Measurement of joint health in persons with haemophilia: a systematic review of the measurement properties of haemophilia-specific instruments[J]. *Haemophilia*, 2019, 25(1):e1-e10. DOI: 10.1111/hae.13631.
- [73] Wu R, Li X, Yao W, et al. Significant reduction in hemarthrosis in boys with severe hemophilia A: the China hemophilia individualized low-dose secondary prophylaxis study[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2021, 5(6):e12552. DOI: 10.1002/rth2.12552.
- [74] Di Minno MN, Ambrosino P, Franchini M, et al. Arthropathy in patients with moderate hemophilia a: a systematic review of the literature[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2013, 39(7): 723-731. DOI: 10.1055/s-0033-1354422.
- [75] Elshennawy S, Zahredin AA, Mortada H, et al. The efficacy of physical therapy modalities in patients with hemophilia: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2023, 104(3): 475-489. DOI: 10.1016/j.apmr.2022.05.023.
- [76] Keshava SN, Gibikote SV, Mohanta A, et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging of healthy paediatric ankles and knees: a baseline for comparison with haemophilic joints[J]. *Haemophilia*, 2015, 21(3): e210-e222. DOI: 10.1111/hae.12614.
- [77] Doria AS, Keshava SN, Mohanta A, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound for assessment of hemophilic arthropathy: MRI correlation[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 204(3):W336-347. DOI: 10.2214/AJR.14.12501.
- [78] Li F, He L, Chen G, et al. Variant spectrum of F8 and F9 in hemophilia patients from southern China and 26 novel variants[J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1254265. DOI: 10.3389/fgene.2023.1254265.
- [79] Boardman FK, Hale R, Gohel R, et al. Preventing lives affected by hemophilia: a mixed methods study of the views of adults with hemophilia and their families toward genetic screening[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(5): e618. DOI: 10.1002/mgg3.618.
- [80] Vears DF, Delany C, Massie J, et al. Parents' experiences with requesting carrier testing for their unaffected children[J]. *Genet Med*, 2016, 18(12): 1199-1205. DOI: 10.1038/gim.2016.24.